

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 04 décembre 2000 (04.12.00)	
Demande internationale no PCT/FR00/01246	Référence du dossier du déposant ou du mandataire SYL550/DK
Date du dépôt international (jour/mois/année) 09 mai 2000 (09.05.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 11 mai 1999 (11.05.99)
Déposant CAILLE, Dominique	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

20 novembre 2000 (20.11.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : A61K 31/4035, A61P 29/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/67752 (43) Date de publication internationale: 16 novembre 2000 (16.11.00)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/01246

(22) Date de dépôt international: 9 mai 2000 (09.05.00)

(30) Données relatives à la priorité:  
99/05978 11 mai 1999 (11.05.99) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): CAILLE, Dominique  
[FR/FR]; 14, sentier des Essarts, F-92190 Meudon (FR).(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;  
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

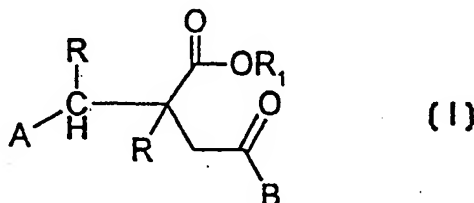
*Avec rapport de recherche internationale.  
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

(54) Title: USE OF SUCCINIC ACID DERIVATIVES TO OBTAIN A MEDICINE FOR TREATING INFLAMMATION

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE L'ACIDE SUCCINIQUE POUR OBTENIR UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION

## (57) Abstract

The invention concerns the use of succinic acid derivatives of general formula (I) wherein: A represents a phenyl group optionally substituted by one, two or three substituents selected



among a halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group; a phenyl, furyl, pyridyl or cycloalkyl with 3 to 8 carbon atoms; B represents an aminobicyclic group which consists of an amino cyclic compound with 5 or 6 members condensed with a cycloalkyl ring with 5 or 6 members which may have 1 or 2 unsaturated bonds, provided that B is bound to the carbon atom of the carbonyl group on the nitrogen atom; each R represents a hydrogen atom and all the R radicals are combined together to form a chemical bond; R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group; an aralkyl group with 7 to 10 carbon atoms; when there exist geometric isomers, each geometric isomer, the isomers E and the isomers Z thereof, the isomers trans and the isomers cis, for treating inflammation.

## (57) Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés de l'acide succinique, de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, C<sub>1-6</sub> alcoxy; un thiényl, furyl, pyridyle ou un cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone; B représente un groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone; quand il y a des isomères géométriques, chaque isomère géométrique, ses isomères E et ses isomères Z, ses isomères cis et ses isomères trans, dans le traitement de l'inflammation.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

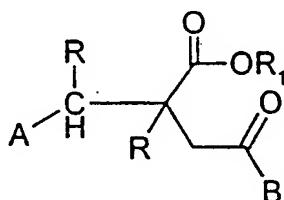
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## UTILISATION DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE SUCCINIQUE POUR OBTENIR UN MÉDICAMENT DESTINÉ AU TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION

La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés de l'acide succinique, décrits dans le brevet EP 0 507 534, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'inflammation.

Ainsi la présente demande a pour objet l'utilisation des dérivés de l'acide succinique répondant à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

A représente un groupe phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, C<sub>1-6</sub> alcoxy; un thiényle, furyle, pyridyle ou un cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone; B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; quand il y a des isomères géométriques, chaque isomère géométrique, ses isomères E et ses isomères Z, ses isomères cis et ses isomères trans.

Les composés de formule générale (I) peuvent comprendre un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. L'utilisation de ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, fait partie de l'invention.

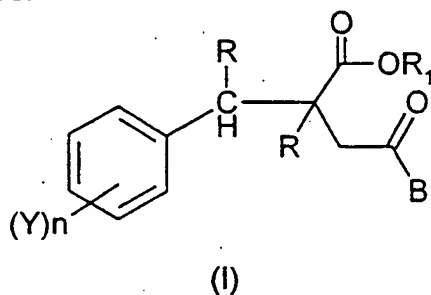
Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP0507534. L'utilisation de ces sels fait partie intégrante de la présente invention.

5

Dans la présente demande halogène représente un atome d'iode, chlore, brome ou fluor.

10

Plus particulièrement, l'utilisation des dérivés de l'acide succinique de formule (I) tels que définis ci-dessous:



dans laquelle :

15

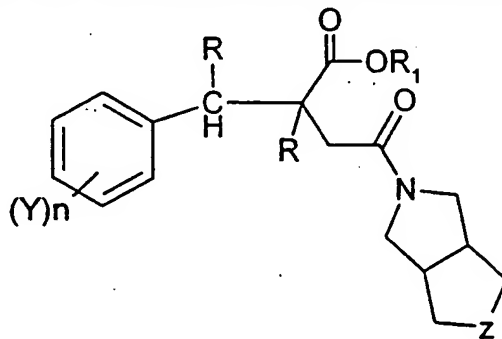
B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ;

20

Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle ou C<sub>1-6</sub> alcoxy et n représente 1, 2 ou 3 ; est préférée .

Parmi ces derniers, les composés préférés sont de formule (I):

25

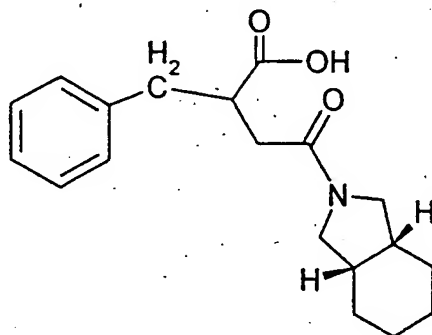


30

(I)

dans laquelle Z représente un groupe éthylène ou un groupe vinyène.

Plus spécifiquement, l'utilisation de l'acide 2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionique de formule



(I)

et plus particulièrement de l'acide (S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionique, est préférée.

Les composés de l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité anti-inflammatoire.

L'activité *in vivo* des composés de la présente invention a été étudiée dans un modèle expérimental d'inflammation plantaire chez le rat.

L'oedème inflammatoire de la patte de rat induit par l'injection intradermique de carraghénine (CAR) (1%, v/v) est réalisé et évalué selon la méthode de WINTER C.A., et RISLEY E.A. (Carrageenan-induced edema in the hindpaw of rats as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1963, 111, 544-547).

Les composés de l'invention sont donnés oralement 1 heure avant l'injection de CAR. Une solution de CAR à 1% dans une solution saline est injectée par voie s.c. dans la partie sous-plantaire de la patte postérieure droite de rat.

Le volume de la réaction inflammatoire est mesuré par plethysmographie après 1,5; 3 et 4,5 heures de l'injection de CAR.

Les composés de l'invention à des doses comprises entre 0,5 et 10 mg/kg par voie orale, confèrent une inhibition durable de l'inflammation induite (entre 1,5; 3 et 4,5 heures après l'injection de CAR) de l'ordre de 20 à 90 % par rapport au contrôle. De préférence, les composés de l'invention présentent à des doses de 10mg/kg une inhibition de l'inflammation de l'ordre de 50 à 90%.

Les résultats montrent que les composés de l'invention présentent *in vivo* des propriétés anti-inflammatoires. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou

5 des états fébriles, plus particulièrement dans les neuropathies du diabétique, les polyarthrites, les arthroses, les lombalgies, les douleurs traumatologiques et les inflammations dans le domaine ORL.

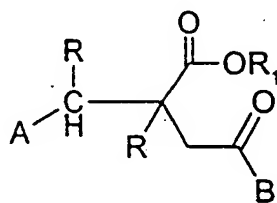
Les composés de l'invention peuvent être présentés, en association avec tout

10 excipient approprié, sous toute forme convenant à une administration par voie orale ou parentérale, par exemple, sous forme de comprimés, des gélules, des dragées, ou des solutions buvables ou injectables, telle que définie dans EP0507534.

15 Les composés de l'invention peuvent être administrés à des doses quotidiennes comprises entre environ 1 et 100 mg chez l'adulte par voie orale, ou entre environ 0,1 et 100 mg par voie parentérale.

## Revendications

### 1. Utilisation d'un composé de formule (I)



(I)

dans laquelle :

A représente un groupe phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, C<sub>1-6</sub> alcoxy; un thiényle, furyle, pyridyle ou un cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone;

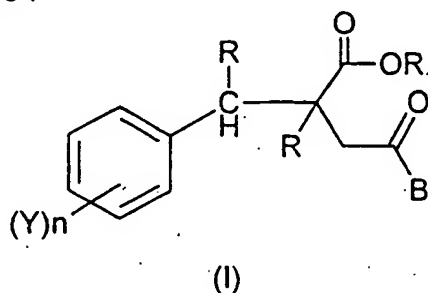
B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un

atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; quand il y a des isomères géométriques, chaque isomère géométrique, ses isomères E et ses isomères Z, ses isomères cis et ses isomères trans; éventuellement sous la forme d'un énantiomère, diastéréoisomère ou d'un mélange de ces différentes formes, y compris d'un mélange racémique, ainsi que les sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables de l'une de ces formes,

pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'inflammation.



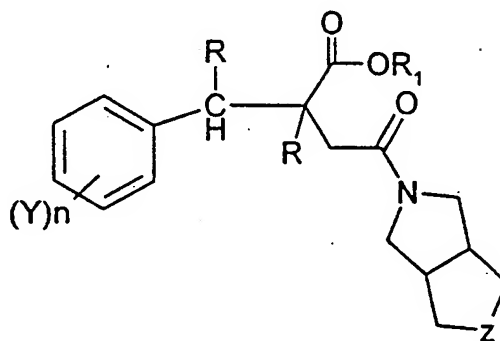
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est le composé :



5 dans laquelle :

B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle ou C<sub>1-6</sub> alcoxy et n représente 1, 2 ou 3.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est le composé



dans laquelle Z représente un groupe éthylène ou un groupe vinyène.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est l'acide (S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionique.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- 10 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement neuropathies du diabétique, les polyarthrites, les arthroses, les lombalgies, les douleurs traumatologiques, les inflammations dans le domaine ORL.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/FR 00/01246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/4035 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 507 534 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 7 October 1992 (1992-10-07) cited in the application page 3, line 51-56; claims ---	1-6
A	FR 2 765 578 A (ADIR) 8 January 1999 (1999-01-08) page 1, line 1-8 ---	1-6
A	WO 96 34870 A (SYNTHELABO ;BEDOYA ZURITA MANUEL (ES); DIAZ MARTIN JUAN ANTONIO (E) 7 November 1996 (1996-11-07) the whole document -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 October 2000

Date of mailing of the international search report

19/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01246

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0507534	A	07-10-1992	JP 2686861 B	08-12-1997
			JP 4330055 A	18-11-1992
			JP 2686863 B	08-12-1997
			JP 4356459 A	10-12-1992
			AT 134615 T	15-03-1996
			AU 654331 B	03-11-1994
			AU 1280992 A	01-10-1992
			CA 2062877 A	01-10-1992
			DE 69208496 D	04-04-1996
			DE 69208496 T	17-10-1996
			DK 41592 A	01-10-1992
			ES 2084275 T	01-05-1996
			FI 921392 A	01-10-1992
			HK 1005449 A	08-01-1999
			KR 192530 B	15-06-1999
			NO 178371 B	04-12-1995
			US 5202335 A	13-04-1993
			JP 2686879 B	08-12-1997
			JP 5230019 A	07-09-1993
FR 2765578	A	08-01-1999	AU 8445098 A	25-01-1999
			CN 1261879 T	02-08-2000
			EP 0994854 A	26-04-2000
			WO 9901430 A	14-01-1999
			NO 996577 A	02-03-2000
			ZA 9805882 A	26-01-1999
WO 9634870	A	07-11-1996	FR 2733750 A	08-11-1996
			AU 699120 B	19-11-1998
			AU 5652096 A	21-11-1996
			BG 102015 A	31-08-1998
			BR 9608309 A	26-01-1999
			CA 2220015 A	07-11-1996
			CZ 9703466 A	18-02-1998
			EP 0823912 A	18-02-1998
			HU 9903886 A	28-03-2000
			JP 11504913 T	11-05-1999
			NO 975020 A	05-01-1998
			NZ 307230 A	25-11-1998
			PL 323177 A	16-03-1998
			SK 147897 A	06-05-1998
			US 5869518 A	09-02-1999
			ZA 9603485 A	25-11-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: ..... internationale No

PCT/FR 00/01246

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/4035 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 507 534 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 7 octobre 1992 (1992-10-07) cité dans la demande page 3, ligne 51-56; revendications ---	1-6
A	FR 2 765 578 A (ADIR) 8 janvier 1999 (1999-01-08) page 1, ligne 1-8 ---	1-6
A	WO 96 34870 A (SYNTHELABO ;BEDOYA ZURITA MANUEL (ES); DIAZ MARTIN JUAN ANTONIO (E) 7 novembre 1996 (1996-11-07) le document en entier -----	1-6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Veronese, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01246

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0507534 A	07-10-1992	JP 2686861 B	08-12-1997
		JP 4330055 A	18-11-1992
		JP 2686863 B	08-12-1997
		JP 4356459 A	10-12-1992
		AT 134615 T	15-03-1996
		AU 654331 B	03-11-1994
		AU 1280992 A	01-10-1992
		CA 2062877 A	01-10-1992
		DE 69208496 D	04-04-1996
		DE 69208496 T	17-10-1996
		DK 41592 A	01-10-1992
		ES 2084275 T	01-05-1996
		FI 921392 A	01-10-1992
		HK 1005449 A	08-01-1999
		KR 192530 B	15-06-1999
		NO 178371 B	04-12-1995
		US 5202335 A	13-04-1993
		JP 2686879 B	08-12-1997
		JP 5230019 A	07-09-1993
FR 2765578 A	08-01-1999	AU 8445098 A	25-01-1999
		CN 1261879 T	02-08-2000
		EP 0994854 A	26-04-2000
		WO 9901430 A	14-01-1999
		NO 996577 A	02-03-2000
WO 9634870 A	07-11-1996	ZA 9805882 A	26-01-1999
		FR 2733750 A	08-11-1996
		AU 699120 B	19-11-1998
		AU 5652096 A	21-11-1996
		BG 102015 A	31-08-1998
		BR 9608309 A	26-01-1999
		CA 2220015 A	07-11-1996
		CZ 9703466 A	18-02-1998
		EP 0823912 A	18-02-1998
		HU 9903886 A	28-03-2000
		JP 11504913 T	11-05-1999
		NO 975020 A	05-01-1998
		NZ 307230 A	25-11-1998
		PL 323177 A	16-03-1998
		SK 147897 A	06-05-1998
		US 5869518 A	09-02-1999
		ZA 9603485 A	25-11-1996

## PCT

WIPO

PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire SYL550/DK	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01246	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/05/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 11/05/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/4035		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 20/11/2000	Date d'achèvement du présent rapport 07.09.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Skjöldebrand, C N° de téléphone +49 89 2399 8467 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01246

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-4 version initiale

### Revendications, N°:

1-6 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01246

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-6
	Non : Revendications

- 2. Citations et explications**  
**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-0 507 534 (KISSEI PHARMACEUTICAL) 7 octobre 1992 (1992-10-07)  
cité dans la demande

D2: FR-A-2 765 578 (ADIR) 8 janvier 1999 (1999-01-08)

D3: WO 96 34870 A (SYNTHELABO ;BEDOYA ZURITA MANUEL (ES); DIAZ  
MARTIN JUAN ANTONIO (E) 7 novembre 1996 (1996-11-07)

**Nouveauté - Article 33(2) PCT**

Le document D1 décrit des dérivés de l'acide succinique selon la formule (I) pour le traitement du diabète (page 3, lignes 51-56, revendications).

D2 concerne le procédé de synthèse industriel des composés de la formule (I).

L'utilisation dans le traitement des diabètes insulino-dépendants est mentionnée (page 1, lignes 5-7).

Le document D3 décrit également des composés selon la formule (I) dans le traitement du diabète, de l'obésité et de l'hyperglycémie.

Aucun des documents D1-D3 ne décrit des composés selon la formule générale (I) pour le traitement de l'inflammation. Par conséquent, l'objet des revendications 1-6 semble être nouveau.

**Activité inventive - Article 33(3) PCT**

Il n'y a aucune indication dans les documents D1-D3 suggérant l'utilisation des composés de la formule (I) pour le traitement de l'inflammation.

En conséquence, l'objet des revendications 1-6 semble être inventif.

**Application Industrielle - Article 33(4) PCT**

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1-6 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SYL550/DK	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01246	International filing date (day/month/year) 09 May 2000 (09.05.00)	Priority date (day/month/year) 11 May 1999 (11.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/4035		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 November 2000 (20.11.00)	Date of completion of this report 07 September 2001 (07.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01246

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-4 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-6 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 507 534 (KISSEI PHARMACEUTICAL) 7 October 1992 (1992-10-07) cited in the application

D2: FR-A-2 765 578 (ADIR) 8 January 1999 (1999-01-08)

D3: WO 96 34870 A (SYNTHELABO; BEDOYA ZURITA MANUEL (ES); DIAZ MARTIN JUAN ANTONIO (E) 7 November 1996 (1996-11-07).

**Novelty - PCT Article 33 (2)**

Document D1 describes succinic acid derivatives of formula (I) for treating diabetes (page 3, lines 51-56 and the claims).

D2 relates to a method for the industrial synthesis of the compounds of formula (I). Its use for treating insulin-dependent diabetes is mentioned (page 1, lines 5-7).

Document D3 also describes compounds of formula (I) for treating diabetes, obesity and hyperglycemia.

None of the documents D1-D3 describes compounds of general formula (I) for treating inflammation. Therefore, the subject matter of Claims 1-6 appears to be novel.

**Inventive step - PCT Article 33(3)**

There is no indication in documents D1-D3 to suggest the use of compounds of formula (I) for treating inflammation. Therefore, the subject matter of Claims 1-6 appears to be inventive.

**Industrial applicability - PCT Article 33(4)**

There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether Claims 1-6 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>SYL550/DK</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 01246</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>09/05/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>11/05/1999</b>
Déposant <b>SANOFI-SYNTHELABO</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PC 00/01246

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/4035 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 507 534 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 7 octobre 1992 (1992-10-07) cité dans la demande page 3, ligne 51-56; revendications ---	1-6
A	FR 2 765 578 A (ADIR) 8 janvier 1999 (1999-01-08) page 1, ligne 1-8 ---	1-6
A	WO 96 34870 A (SYNTHELABO ;BEDOYA ZURITA MANUEL (ES); DIAZ MARTIN JUAN ANTONIO (E) 7 novembre 1996 (1996-11-07) le document en entier -----	1-6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Veronese, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT 00/01246

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0507534 ✓	A	07-10-1992	JP 2686861 B	08-12-1997
			JP 4330055 A	18-11-1992
			JP 2686863 B	08-12-1997
			JP 4356459 A	10-12-1992
			AT 134615 T	15-03-1996
			AU 654331 B	03-11-1994
			AU 1280992 A	01-10-1992
			CA 2062877 A	01-10-1992
			DE 69208496 D	04-04-1996
			DE 69208496 T	17-10-1996
			DK 41592 A	01-10-1992
			ES 2084275 T	01-05-1996
			FI 921392 A	01-10-1992
			HK 1005449 A	08-01-1999
			KR 192530 B	15-06-1999
			NO 178371 B	04-12-1995
			US 5202335 A	13-04-1993
			JP 2686879 B	08-12-1997
			JP 5230019 A	07-09-1993
FR 2765578 ✓	A	08-01-1999	AU 8445098 A	25-01-1999
			CN 1261879 T	02-08-2000
			EP 0994854 A	26-04-2000
			WO 9901430 A	14-01-1999
			NO 996577 A	02-03-2000
			ZA 9805882 A	26-01-1999
WO 9634870 ✓	A	07-11-1996	FR 2733750 A	08-11-1996
			AU 699120 B	19-11-1998
			AU 5652096 A	21-11-1996
			BG 102015 A	31-08-1998
			BR 9608309 A	26-01-1999
			CA 2220015 A	07-11-1996
			CZ 9703466 A	18-02-1998
			EP 0823912 A	18-02-1998
			HU 9903886 A	28-03-2000
			JP 11504913 T	11-05-1999
			NO 975020 A	05-01-1998
			NZ 307230 A	25-11-1998
			PL 323177 A	16-03-1998
			SK 147897 A	06-05-1998
			US 5869518 A	09-02-1999
			ZA 9603485 A	25-11-1996